

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1919-1920

N° 5

SUR

LES DIOXYBENZYLAMINES

1-2-3 ET 1-3-4

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le mars 1920

PAR

M. RENÉ DOUETTEAU

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
LAURÉAT DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS,
1^{er} PRIX BUIGNET (1910)

JURY { MM. BÉHAL, Président.
DELEPINE, Professeur.
SOMMELET, Agrégé.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1920

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1919-1920

N° 5

SUR

LES DIOXYBENZYLAMINES

1-2-3 ET 1-3-4

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université
de Paris (Pharmacie)



Présentée et soutenue le mars 1920

PAR

M. RENÉ DOUETTEAU

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
LAURÉAT DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS,
1^{er} PRIX BUIGNET (1910)

JURY { MM. BÉHAL, Président.
DELEPINE, Professeur.
SOMMELET, Agrégé.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1920

PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. H. GAUTIER, Directeur, ✱, ① I.
BOURQUELOT, Assesseur, ✱, ① I.
G. DURSENT, Secrétaire, ① I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, O. ✱, ① I Botanique générale.
Membre de l'Institut.
VILLIERS, ✱, ① I Chimie analytique.
BOURQUELOT, ✱, ① I Pharmacie galénique.
Membre de l'Institut.
H. GAUTIER, ✱, ① I Chimie minérale.
RADAIS, ✱, ① I Cryptogamie.
BÉHAL, C. ✱, ① I Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ① I Matière médicale.
COUTIÈRE, ✱, ① I Zoologie.
BERTHELOT, ① I Physique.
Membre de l'Institut.
GRIMBERT, ✱, ① I Chimie biologique.
LEBEAU, ✱, ① I Pharmacie chimique.
DELÉPINE, ✱, ① I Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, ① I Toxicologie.

Directeur honoraire : M. GUIGNARD, O. ✱, ① I.

Professeur honoraire : M. MOUREU, O. ✱, ① I.

CHARGÉS DE COURS :

MM. TASSILLY, ✱, ① I., Minéralogie.
Marc HONNORAT, ✱, ① I., Législation et déontologie pharmaceutiques.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BOUGAULT, ① I.	MM. LUTZ, ① I.
SOMMELET, ① I.	GORIS, ✱, ① I.
DAMIENS.	LAUNOY.
TASSILLY, ✱, ① I.	HÉRISSEY, ✱, ① I.
GUÉRIN, ① I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ✱, ① I Chimie générale.
COUSIN, ① I Chimie analytique.
SOUÈGES, ① I Micrographie.
MOURLOT, ① I Physique.
DEVAL, ① I Microbiologie.
JAVILLIER, ✱, ① I Travaux généraux de 4^e année.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. JAVILLIER, ✱, ① I.

Bibliothécaire en chef : M. DORVEAUX, ① I.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BÉHAL

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage respectueux.

A MONSIEUR M. TIFFENEAU

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

PHARMACIEN DE L'HOPITAL BOUCICAUT

*Témoignage de sincère reconnaissance
et de respectueux dévouement.*

SUR

LES DIOXYBENZYLAMINES

1-2-3 ET 1-3-4

ÉTUDE

SUR L'INFLUENCE DE LA POSITION DES OXHYDRILES

DANS LA SÉRIE DE L'ADRÉNALINE

Dans la série de l'adrénaline l'étude des groupements atomiques actifs a déjà fait l'objet de nombreuses et importantes recherches. On sait que la fonction aminée $R - CH_2NH - CH_2$ joue un rôle essentiel dans l'action vasoconstrictive adrénalinique ⁽¹⁾ et que cette action reste manifeste dans tous les autres dérivés aminés à condition que le groupement $NH - CH_2$ plus ou moins substitué soit rattaché à une chaîne ouverte d'atomes de carbone dont le nombre d'éléments n'est pas indifférent sinon qualitativement du moins quantitativement.

A côté de la fonction aminée qui, ainsi conditionnée, constitue le groupement vasoconstricteur essentiellement actif, il y a lieu de considérer, dans la structure des composés adrénaliniques, divers groupements adjuvants tels que les oxhydriles alcooliques et phénoliques dont l'influence additive est parfois considérable ⁽²⁾.

Spécialement en ce qui concerne la fonction alcool, on a pu établir ⁽³⁾ que le remplacement de cette fonction par un carbonyle

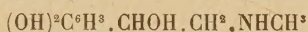
⁽¹⁾ BARGER et DALE : *Journ. of Phys.*, t. XLI (1910), p. 49.

⁽²⁾ Voir M. TIFFENEAU : Des groupements atomiques actifs au point de vue pharmacodynamique. *Bulletin général de thérapeutique*, 23 et 30 janvier 1911.

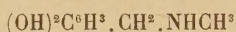
⁽³⁾ DAKIN : *Proc. Roy. Soc.*, t. XXVI (1905), p. 498; LÉVY et MEYER : *Arch. f. exp. Path. und Phys.*, t. LIII (1905), p. 213; BARGER et DALE : *loc. cit.*

cétonique affaiblit considérablement l'action vasoconstrictive.

De plus, on a constaté que par la suppression complète du chaînon CHOH de l'adrénaline on obtient une dioxybenzylméthylamine dont l'activité est au moins cent fois inférieure ⁽¹⁾.



Adrénaline.



Dioxybenzylméthylamine.

Ainsi l'importance de la fonction alcoolique de l'adrénaline est amplement démontrée.

Il restait cependant un autre problème intéressant à résoudre, celui de l'importance de la position relative des groupements adjutants.

On sait que l'adrénaline est un dérivé dioxy en position 3-4 par rapport à la chaîne latérale amino-alcoolique, il y avait donc lieu de chercher, par comparaison avec des dérivés de position différente, dans quelle mesure l'activité de l'adrénaline est subordonnée à cette position des groupements adjutants.

Barger et Dale ⁽²⁾ ont bien essayé de résoudre cette question; mais ils se sont malheureusement adressé à un composé adrénalinique dont les oxhydriles en 2-4, tout en étant dans une position différente de ceux de l'adrénaline, ne se trouvent plus, comme dans l'alcaloïde naturel, sur deux carbones contigus (position ortho), si bien que ce composé ne peut plus donner avec les persels de fer la réaction si caractéristique de Vulpian ⁽³⁾.

Il en résulte que la faible activité du dérivé dioxy-2-4 observée par les auteurs anglais peut aussi bien être rapportée à l'une des causes suivantes soit aux différences de position des oxhydriles entre eux, soit à la nouvelle disposition des oxhydriles par rapport à la chaîne latérale aminée.

Il était donc indispensable, pour résoudre le problème posé plus haut, d'étudier des composés adrénaliniques dans lesquels les oxhydriles, tout en restant fixés sur des carbones contigus, ne sont plus en position 3-4 par rapport à la chaîne aminée.

Or, il n'est qu'une seule série de composés permettant d'effectuer cette étude, ce sont les composés dont les oxhydriles sont situés en position 2-3.

⁽¹⁾ M. TIRENEAU : Sur quelques alcaloïdes synthétiques voisins de l'hordénine et de l'adrénaline. *Thèse de doctorat en médecine*, Paris, 1910, p. 56.

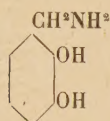
⁽²⁾ BARGER et DALE : *Loc. cit.*

⁽³⁾ VULPIAN : *C. R. Ac. Sc.*, 1856.

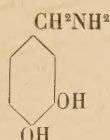
Il convenait donc d'étudier comparativement l'adrénaline naturelle et son isomère en 2-3 encore inconnu. Toutefois la préparation de cet isomère présente de sérieuses difficultés expérimentales. De plus, pour résoudre le problème d'une façon définitive, il eût fallu comparer l'adrénaline naturelle avec son isomère 2-3 levogyre, ce qui impliquait la réalisation préalable du dédoublement du racémique.

Sur les conseils de M. Tiffeneau qui avait déjà étudié les oxybenzylamines, je me suis proposé d'examiner deux dioxybenzylamines isomères ne différant que par la position respective de leurs oxhydriles en 2-3 chez l'une, en 3-4 chez l'autre.

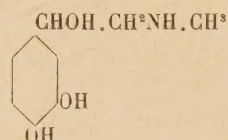
Les formules ci-dessous permettent de saisir les relations qui existent entre l'adrénaline et les deux composés choisis.



2-3 dioxylbenzylamine.



3-4-dioxylbenzylamine.



Adrénaline.
3-4-dioxylphényléthanol-méthylamine.

L'étude physiologique de ces substances (toxicité et action vasoconstrictive) a déjà été commencée par M. Tiffeneau ⁽¹⁾. Je me proposais de compléter cette partie pharmacodynamique, j'en ai été empêché par la guerre et je me vois obligé de restreindre ce travail à la partie chimique. D'ailleurs les conclusions de M. Tiffeneau sont suffisamment formelles pour affirmer que la 2-3-dioxylbenzylamine est dépourvue des propriétés vasoconstrictives que possède très nettement l'isomère 3-4.

On remarquera que les composés que j'ai étudiés sont des amines primaires, tandis que l'adrénaline est une base secondaire; cette circonstance n'infirme en rien les conclusions ci-dessus, car on sait que les adrénalines primaires sont au moins aussi actives, sinon plus, que les adrénalines méthylées secondaires correspondantes.

D'ailleurs à côté des oxybenzylamines à fonction amine primaire que j'ai formulées ci-dessus, j'ai tenu à préparer, du moins dans la série 2-3, les dérivés aminés secondaires et ter-

(1) M. TIFFENEAU : Livre jubilaire du professeur Ch. Richet, 1912, p. 399.

tières correspondants. Mais les événements que j'ai rappelés plus haut m'ont empêché de faire l'étude pharmacodynamique de ces substances.

Au cours de mes recherches chimiques, j'ai eu l'occasion de préparer quelques dérivés dont l'étude fera l'objet d'un chapitre spécial. J'ai notamment préparé divers composés à fonction isoallylique (propénylique) en faisant réagir le bromure ou l'iode d'éthylmagnésium sur les aldéhydes orthovanillique et orthovératrique.

Le plan que je donne ci-dessous permettra de suivre chacune des parties de mon travail.

CHAPITRE I

DIOXYBENZYLAMINES-1-2-3, DÉRIVÉES DE LA MÉTHOXY-3-OXY-2-BENZALDÉHYDE (ORTHOVANILLINE)

I. Dioxy-2-3-benzylamine primaire.

- a) Orthovanilline et dérivé $(OH)(OCH^3) - C^6H^3 - CHO$;
- b) Aldéhyde orthovératrique $(OCH^3)^2 - C^6H^3 - CHO$ et ses dérivés;
- c) Diméthoxy-2-3-benzylamine $(OCH^3)^2 - C^6H^3 - CH^2NH^2$ et ses dérivés : sels et amide acétique;
- d) Dioxy-2-3-benzylamine $(OH)^2 - C^6H^3 - CH^2 - NH^2$.

II. N. méthyldioxy-2-3-benzylamine $(OH)^2 - C^6H^3NH - CH^3$.

- a) Alcool orthovératrique $(OCH^3)^2 - C^6H^3 - CH^2OH$.
Dérivés : Phényluréthane.
Ether acétique.
Ether chlorhydrique.
Acide orthovératrique et son éther méthylique.
- b) N. méthyldiméthoxy-2-3-benzylamine $(OCH^3)^2C^6H^3NH - CH^3$. Ses dérivés : sels, amide acétique;
- c) N. méthyldioxy-2-3-benzylamine $(OH)^2 - C^6H^3NHCH^3$.

III. N. Diméthyldioxy-2-3-benzylamine $(OH)^2 - C^6H^3 - CH^2N(CH^3)^2$.

- a) N. diméthyldiméthoxy-2-3-benzylamine $(OCH^3)^2 - C^6H^3 - CH^2 - N(CH^3)^2$. Action de l'anhydride acétique.
- b) N. diméthyldioxy-2-3-benzylamine.

CHAPITRE II

DIOXYBENZYLAMINES-1-3-4 DÉRIVÉES DE LA MÉTHOXY-3-OXY-4-BENZALDÉHYDE VANILLINE

Dioxy-3-4-benzylamine.

- a) Aldéhyde véricatrique $(\text{OCH}^3)_2 - \text{C}^6\text{H}^3 - \text{CHO}$ et ses dérivés ;
- b) Diméthoxy-3-4-benzylamine $(\text{OCH}^3)_2 - \text{C}^6\text{H}^3 - \text{CH}^2 - \text{NH}^2$.
Dérivés : sels et amide acétique ;
- c) Dioxy-3-4-benzylamine $(\text{OH})_2 - \text{C}^6\text{H}^3 - \text{CH}^2 - \text{NH}^2$ et ses sels.

CHAPITRE III

COMPOSÉS ISOALLYLIQUES (PROPÉNILIQUES) DÉRIVÉS DES ALDÉHYDES ORTHOVANILLIQUE ET ORTHOVÉRATRIQUE

§ 1. Orthoisoeugénol.

§ 2. Méthylorthoïsoeugénol.

Avant de commencer l'exposé de ces recherches, je prie M. le professeur Béhal qui me fait le grand honneur d'accepter la présidence de ma thèse de bien vouloir agréer l'hommage de mes sentiments respectueux et reconnaissants.

Il m'est aussi particulièrement agréable de pouvoir remercier ici mon maître M. le professeur Tiffeneau, qui a bien voulu m'indiquer ce sujet et qui n'a jamais cessé de me prodiguer ses conseils et ses encouragements au cours des présentes recherches.

Je lui garde une profonde reconnaissance et une très vive affection.

CHAPITRE PREMIER

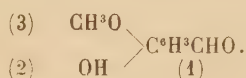
ALCALOÏDES SYNTHÉTIQUES DÉRIVÉS DE L'ALDÉHYDE OXY-2-MÉTHOXY-3-BENZYLIQUE

I. — Dioxy-2-3-benzylamine.

a) Orthovanilline et dérivé.

La préparation de cette amine exige divers produits intermédiaires dont je décrirai ci-dessous le mode d'obtention et les propriétés.

Je suis parti de l'oxy-2-méthoxy-3-benzaldéhyde :



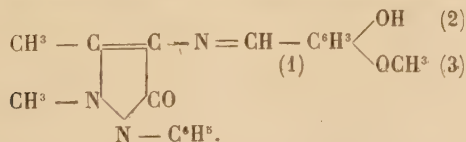
Cet aldéhyde désigné par Nœlting ⁽¹⁾ sous le nom d'orthovanilline est un produit secondaire de la fabrication de la vanilline que l'on isole par simple entraînement à la vapeur d'eau des résidus ne contenant plus de gaiacol.

Le produit livré par l'industrie se présente sous forme de longues aiguilles jaunâtres fusibles à 43°.

Après plusieurs cristallisations dans l'alcool à 95°, le point de fusion reste fixe à 43°.

J'ai préparé de cet aldéhyde les dérivés suivants :

Oxy-2-méthoxy-3-benzylidène aminoantipyrine.



La mélubrine qui est le dérivé sodique de l'aminoantipyrine

(1) NœLTING : *Ann. Phys. et Chim.* (VIII), t. XIX, p. 476, 1910.

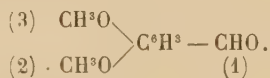
méthane sulfonique $C^{11}H^{11}N^3O - CH^3 - SO^3Na + H^2O$ a la propriété de se dissocier peu à peu en solution aqueuse en aminoantipyrine et, comme l'a remarqué M. Tiffeneau (¹), il résulte de cette dissociation que la mélubrine donne avec les aldéhydes aromatiques les mêmes combinaisons que l'aminoantipyrine (²).

Pour obtenir le dérivé correspondant à l'orthovanille on ajoute à une solution de 0 gr. 25 de cet aldéhyde dans 2 c.c. d'alcool à 90° 0 gr. 50 de mélubrine dissous dans 2 c.c. d'eau distillée.

On laisse vingt-quatre heures en contact, puis on ajoute 5 à 6 c.c. d'eau distillée. Le composé cherché cristallise.

Après purification par cristallisation dans l'alcool à 90°, il fond à 200°-201°.

b) Aldéhyde diméthoxy-2-3-benzylique ou aldéhyde orthovératrique.



Cet aldéhyde a déjà été préparé par Nœlting (³).

Je l'ai préparé en faisant agir la potasse aqueuse sur un mélange de sulfate de méthyle et d'orthovanilline dans les proportions suivantes :

Orthovanilline.	100 gr.
Sulfate de méthyle.	96
Potasse.	54

Sur l'orthovanilline pulvérisée au mortier et introduite dans un matras, on verse le sulfate de méthyle en agitant de façon à obtenir un mélange homogène.

D'autre part, on a préparé avec la potasse une solution aqueuse au quart et on ajoute cette solution par petites fractions au mélange précédent d'orthovanilline et de sulfate de méthyle.

La masse s'échauffe et il est nécessaire d'opérer sous un filet d'eau.

Lorsque toute la solution de potasse a été employée, on laisse en contact une demi-heure environ, puis on ajoute 300 c.c. d'eau distillée.

(¹) *Bull. Sc. Pharm.*, t. XXI, février 1914, p. 71-73.

(²) KNORR : *Lieb. Ann.*, 293, 1896, p. 1120.

(³) NÆLTING : *Loc. cit.*

On épuise par l'éther qui dissout seulement l'aldéhyde orthovératrique, l'orthovanilline non méthylée restant dans la solution alcaline.

PURIFICATION. — Cet aldéhyde est purifié au moyen de sa combinaison bisulfiteque.

La liqueur éthérée précédemment obtenue est agitée avec une solution commerciale de bisulfite de soude. On laisse en contact cinq à six heures en ayant soin d'agiter de temps en temps.

La combinaison bisulfiteque essorée est dissoute dans l'eau; on lave à plusieurs reprises à l'éther et finalement on la décompose par le carbonate de soude. On épuise à l'éther.

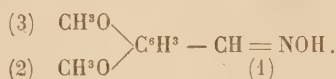
Les liqueurs éthérées, séchées sur le sulfate de soude anhydre, laissent après évaporation au bain-marie l'aldéhyde orthovératrique qui cristallise par refroidissement.

Purifié à nouveau par cristallisations successives dans l'alcool à 95°, son point de fusion reste fixe à 52°.

Le rendement est d'environ 75 %.

L'aldéhyde orthovératrique colore fortement la peau et les tissus en jaune, propriété que possède à un degré moindre l'orthovanilline.

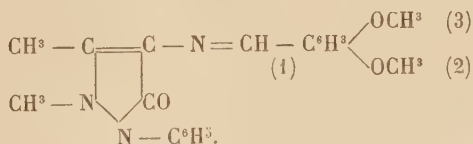
Oxime de l'aldéhyde orthovératrique : diméthoxy-2-3-benzaldoxime.



Je l'ai obtenue en faisant réagir une solution alcoolique d'aldéhyde orthovératrique sur une solution aqueuse de chlorhydrate d'hydroxylamine et en présence de carbonate neutre de potasse.

Purifiée par cristallisation dans le benzène cette oxime fond à 96°.

Diméthoxy-2-3-benzylidène aminoantipyrine.



Cette combinaison a été préparée comme le dérivé correspondant de l'orthovanilline.

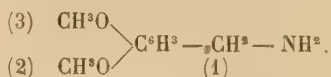
On mélange les deux solutions suivantes :

I. {	Aldéhyde orthovératrique	0 gr. 25
	Alcool à 90°	2 c.c.
II. {	Mélubrine	0 gr. 50
	Eau distillée.	2 c.c.

et, après vingt-quatre heures de contact, on obtient par addition de 5 à 6 c. c. d'eau la précipitation de cristaux de diméthoxy-2-3-benzylidène aminoantipyrine fusibles, après recristallisation dans l'alcool à 95°, à 166°.

Dosage d'azote. — Subst., 0 gr. 1873; V, 19 c. c. 2; T, 17°; H, 762 mm. Soit en centièmes : N %, 12,10. Calculé pour $C^{20}H^{21}O^2N^2$: N %, 11,96.

c) **Diméthoxy-2-3-benzylamine.**



Cette amine s'obtient aisément par réduction de l'oxime de l'aldéhyde orthovératrique suivant un procédé déjà donné par Tiemann⁽¹⁾ et Salkowsky⁽²⁾ au moyen de l'amalgame de sodium.

On introduit dans un matras 10 gr. de diméthoxy-2-3-benzal-doxime que l'on dissout dans 30 c. c. d'alcool à 95°. A cette solution on ajoute peu à peu 300 gr. d'amalgame de sodium et on a soin de maintenir la liqueur constamment acide par des additions fréquentes d'acide acétique.

On dissout dans l'alcool l'acétate de soude formé qui a cristallisé.

Afin d'éviter une destruction trop rapide et par suite une réduction incomplète de l'oxime, il y a intérêt à opérer en milieu faiblement acide.

Il convient également de maintenir la température entre 40 et 50° et s'il y a lieu de refroidir en plongeant de temps en temps le matras dans une cuve d'eau froide.

Quand tout l'amalgame de sodium a été employé, on décante la liqueur dans un ballon, on lave le mercure à l'eau et on distille l'alcool dans le vide.

(1) TIEMANN : *D. ch. G.*, t. XXII, p. 3017.

(2) SALKOWSKY : *D. ch. G.*, t. XXII, p. 2142, 1889.

Le résidu refroidi et encore acide est lavé à l'éther de façon à le débarrasser de la petite quantité d'oxime qui n'aurait pas été réduite.

Enfin on alcalinise par de la lessive de soude et on épuise à l'éther.

Les liqueurs étherées laissent après évaporation un résidu constitué par de la diméthoxy-2-3-benzylamine.

Rectifiée dans le vide elle distille à 137° sous 11 mm. et à la pression ordinaire à 259° sous 766 mm.

C'est un liquide huileux, incolore, insoluble dans l'eau, se carbonatant facilement à l'air.

Sa densité à 0° est de 1,1243.

Dosage d'azote. — Subst. : 0 gr. 1534; V, 41 c.c.; T, 18°; H, 772 mm. Soit en centièmes : N %, 8,37. Calculé pour $C^6H^{12}O^2N$: N %, 8,38.

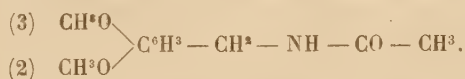
Traitée par l'iodure de méthyle, cette base fournit l'iodométhylate de la base tertiaire $(OCH^3)^2 - C^6H^3CH^2N(CH^3)^2I$ fusible à 181°.

Le chlorhydrate de cette base, obtenu en versant quelques centimètres cubes d'éther anhydre saturé de gaz chlorhydrique dans une solution étherée d'amine, est fusible après recristallisation dans l'alcool absolu à 159°.

Dosage de chlore. — Subst. : 0 gr. 9450; AgCl 0 gr. 6618, soit en centièmes : Cl %, 17,32. Calculé pour $C^6H^{12}O^2N$. HCl : Cl %, 17,44.

Le picrate de la même amine se présente sous forme d'aiguilles jaunes d'or fusibles à 205°.

Diméthoxy-2-3-benzylacétamide.



Je l'ai préparé en chauffant pendant quatre ou cinq heures au bain d'huile et à ébullition tranquille l'amine précédente avec la quantité calculée d'anhydride acétique.

Par refroidissement, le tout se prend en masse; on purifie par cristallisation dans le benzène. Les cristaux fondent à 94°.

Distillé sous pression réduite, cet amide bout à 210-211° sous 10 mm. Il est assez soluble dans l'eau bouillante, mais, par refroidissement, il cristallise intégralement.

Traité en solution xylénique par Na, cet amide fournit un dérivé sodé sur lequel ICH^3 réagit en donnant l'amide homologue $(\text{OCH}^3)_2\text{C}^6\text{H}^3 - \text{CH}^2\text{N}(\text{CH}^3) - \text{CO} - \text{CH}^3$ dont la préparation et les constantes seront décrites plus loin.

Soumis à l'ébullition avec un excès d'anhydride acétique, l'amide décrite ci-dessus reste inaltérée. On sait qu'il n'en est pas de même lorsqu'on chauffe l'amine tertiaire correspondante avec l'anhydride acétique; nous verrons plus loin, en effet, qu'il y a alors rupture à l'azote.

d) **Dioxy-2-3-benzylamine.**



Pour plus de commodité, j'avais pensé désigner cette base primaire sous le nom d'orthodioxybenzylamine, mais le même nom a déjà été donné à une base secondaire ⁽¹⁾ de formule :



dont le nom plus correct serait diorthoxybenzylamine. Dans ces conditions, j'ai désigné l'amine que j'ai préparée d'après la position de ses deux groupes oxy.

Elle s'obtient aisément par simple déméthylation de la diméthoxy-2-3-benzylamine décrite précédemment.

Cette déméthylation s'effectue en chauffant au bain d'huile vers 130-140°, dans un ballon présentant une tubulure latérale, trois molécules d'acide iodhydrique avec une d'amine à déméthyliser. Une molécule d'acide est employée à former l'iodhydrate correspondant à l'amine cherchée et les deux autres sont utilisées à la déméthylation.

L'acide iodhydrique dont je me suis servi était une solution aqueuse concentrée renfermant 56 % d'acide.

On chauffe jusqu'à ce qu'on ait recueilli par la tubulure latérale la quantité théorique d'iodure de méthyle.

On évapore à siccité dans le vide, de façon à chasser l'eau et l'acide iodhydrique en excès. Le résidu est dissous dans quelques centimètres cubes d'eau; on décolore par une goutte ou

(1) PALL et SENNINGER : *Bull.*, t. XXVII, p. 1799.

deux de bisulfite de soude et on évapore de nouveau à siccité, mais cette fois dans le vide sulfurique.

L'iodhydrate obtenu, purifié par deux cristallisations dans l'alcool absolu, est fusible à 149°.

Il est très soluble dans l'eau et l'alcool et donne avec le perchlorure de fer une coloration verte.

Le chlorhydrate de la même base est obtenu en traitant l'iodhydrate dissous dans quelques centimètres cubes d'eau par un excès de chlorure d'argent fraîchement préparé.

Après un contact d'une heure, la solution est filtrée, puis évaporée à siccité dans le vide. Le résidu est repris par la plus petite quantité possible d'alcool absolu et on abandonne pendant quelque temps. Le chlorhydrate cristallise lentement; on le purifie par une nouvelle cristallisation dans l'alcool absolu; il fond alors à 186°.

Comme l'iodhydrate correspondant, il est très soluble dans l'eau d'où il cristallise par évaporation lente. Il est soluble en toutes proportions dans l'alcool ou dans l'acétone à chaud. Les solutions aqueuses de ce sel deviennent roses par exposition à l'air; elles colorent en vert le perchlorure de fer dilué; si, inversement, on ajoute une goutte ou deux de perchlorure de fer dilué (1 goutte de solution officinale pour 20 c. c. d'eau distillée) dans une solution au millième de dioxybenzylamine, on observe une coloration rose violet qui persiste plusieurs heures et qui passe au bleu si on ajoute plusieurs gouttes du sel ferrique dilué. Les mêmes réactions colorées s'observent avec la 3-4-dioxybenzylamine.

Dosage de chlore. — Subst. : 0 gr. 2608; AgCl 0 gr. 2417, soit en centièmes : Cl % 20,07. Calculé pour $C^7H^{10}O^2N.Cl$: Cl % 20,22.

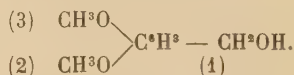
II. — N. méthyldioxy-2-3-benzylamine.

J'ai obtenu également cette base à partir de l'orthovanilline.

Cet aldéhyde méthylé m'a fourni, par la réaction de Cannizzaro, l'alcool correspondant dont l'éther chlorhydrique, traité par la monométhylamine, m'a conduit à l'éther diméthylique de la base cherchée qu'il suffit ensuite de déméthyliser.

Je décrirai ci-dessous les produits intermédiaires qu'il m'a fallu préparer et quelques-uns de leurs dérivés.

a) **Alcool diméthoxy-2-3-benzylique ou alcool orthovératrique.**



Cet alcool s'obtient en même temps que le sel de potassium de l'acide correspondant par l'action de la potasse alcoolique sur l'aldéhyde diméthoxy-2-3-benzylique.

On prépare les deux solutions suivantes :

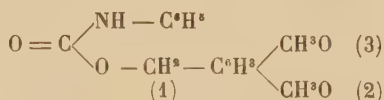
I. }	Aldéhyde orthovératrique.	30 gr.
	Alcool à 95°	30 c.c.
II. }	Potasse alcoolique	45 gr.
	Alcool à 95°	90 c.c.

La première solution versée dans la seconde y détermine, au bout de quelques heures, un précipité blanc de dyméthoxy-2-3-benzoate de potassium.

Après vingt-quatre heures de contact, on ajoute une quantité suffisante d'eau distillée pour dissoudre le précipité formé. On distille alors l'alcool et on épuise le résidu à l'éther. Les liqueurs éthérées, séchées et évaporées donnent environ 12 gr. de produit qui, rectifié dans le vide, passe entre 145 et 150° sous 12 mm.

L'alcool orthovératrique est cristallisé. Purifié par recristallisation dans le tétrachlorure de carbone, il fond à 48°. Il distille sans altération vers 257-258° à la pression ordinaire.

1° **Phényluréthane de l'alcool orthovératrique.**



Dans deux petits tubes à essai, on effectue séparément les deux solutions suivantes :

I. }	Alcool orthovératrique	1 gr. 68
	Ether de pétrole	2 c.c.
II. }	Isocyanate de phényle	1 gr. 16
	Ether de pétrole	2 c.c.

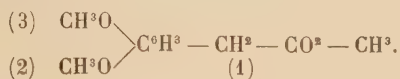
renfermant des quantités d'alcool orthovératrique et d'isocyanate de phényle correspondant respectivement à leurs poids moléculaires.

On mélange les deux solutions. Au bout de quelques heures, le phényluréthane cristallise.

Après recristallisation dans le benzène, il est fusible à 94°.

Dosage d'azote. — Subst. : 0 gr. 3500; V, 14 c. c. 8; T, 15°; H, 761 mm., soit en centièmes : N°/o 4,93. Calculé pour C¹⁶H¹⁷O⁴N : N °/o 4,87.

2° Éther acétique de l'alcool orthovératrique.



Dans un petit ballon surmonté d'un simple tube de verre comme réfrigérant ascendant, on introduit le mélange :

Alcool diméthoxy-2-3-benzylique.	40 gr.
Anhydride acétique.	46 gr.

On chauffe pendant cinq à six heures à ébullition tranquille.

Au bout de ce temps, on ajoute après refroidissement 50 c. c. d'eau distillée et on sature l'excès d'anhydride acétique par une solution de carbonate de soude.

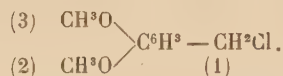
On épuise à l'éther et les liqueurs éthérées, séchées sur le sulfate de soude, donnent après évaporation un résidu qui, rectifié dans le vide, distille à 158-160° sous 16 mm. et à la pression ordinaire vers 258-260°.

Sa densité à 0° est de 1,1621.

Analyse. — Subst. : 0 gr. 2144; H²O, 0,1433; CO²O, 4940. Soit en centièmes : C °/o, 62,83; H °/o, 7,43. Calculé pour C¹⁴H¹⁴O⁴ : C °/o, 62,85; H °/o, 6,66.

J'ai préparé de même l'éther benzoïque qui bout à 204-205° sous 13 mm.

3° Éther chlorhydrique de l'alcool orthovératrique.



Je l'ai préparé en faisant passer jusqu'à refus un courant d'acide chlorhydrique dans une solution de 20 gr. d'alcool orthovératrique dans 60 c. c. d'éther anhydre.

On laisse le mélange s'échauffer de lui-même.

La solution étherée est jetée sur un entonnoir contenant de la glace pilée. On lave la glace avec une petite quantité d'éther.

L'éther décanté est agité avec une solution de bicarbonate de soude, puis lavé à l'eau distillée.

On dessèche soigneusement sur du chlorure de calcium sec et on évapore au bain-marie.

Le résidu, rectifié sous pression réduite, donne trois portions :

130-133° sous 13 mm	D ₀ = 1,1935
133-137° —	D ₀ = 1,1958
137-141° —	D ₀ = 1,1951

La portion la plus importante distille entre 133 et 137°. Le dosage de chlore sur cette portion a donné les résultats suivants :

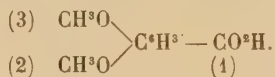
Dosage de chlore. — Subst : 0,2302; AgCl, 0,1244. Soit en centièmes : Cl %, 13,32. Calculé pour C⁹H¹⁰O²Cl : Cl %, 19,03.

L'éther chlorhydrique obtenu ne renferme donc que 70 % environ de produit pur.

Je n'ai pu le purifier davantage, malgré mes essais d'éthérification de l'alcool demeuré libre par l'anhydride benzoïque.

Le dosage du chlore dans l'éther ainsi purifié ne m'a pas donné de résultats sensiblement différents de ceux effectués sur le produit non chauffé avec l'anhydride benzoïque.

Acide diméthoxy-2-3-benzoïque.

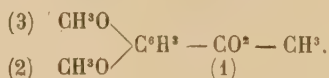


La réaction de Cannizzaro appliquée précédemment à l'aldéhyde orthovératrique donne, à côté de l'alcool correspondant, le sel de potassium de l'acide orthovératrique.

On isole cet acide des eaux mères par addition d'acide sulfurique dilué.

Le précipité obtenu séché et purifié par cristallisation dans le benzène fond à 116°.

Éther méthylique.



L'éther méthylique de l'acide orthovératrique a été préparé par Fritsch ⁽¹⁾.

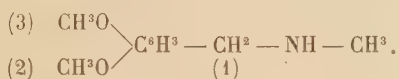
Je l'ai obtenu en chauffant au bain-marie pendant quatre heures le mélange suivant :

Acide orthovératrique	5 gr.
Alcool méthylique.	8 gr.
Acide sulfurique	3 gr.

On chasse par distillation l'excès d'alcool méthylique; on alcalinise au moyen d'une solution de carbonate de soude au cinquième, puis on épuise à l'éther.

Le résidu de l'évaporation de la liqueur éthérée cristallise. Purifiés par recristallisation dans l'éther de pétrole, les cristaux sont fusibles à 46°. Fritsch indique 47°.

b) N. monométhyl diméthoxy-2-3-benzylamine.



Je l'ai obtenu en faisant réagir la monométhylamine en solution dans le benzène sur l'éther chlorhydrique de l'alcool orthovératrique.

Un premier essai, effectué en opérant à froid, l'éther chlorhydrique étant dissous dans l'éther anhydre, ne m'ayant pas donné un résultat satisfaisant, j'ai procédé de la façon suivante :

Dans un large tube scellé, on pèse 30 gr. d'éther chlorhydrique renfermant 80 % de produit pur. Puis dans un tube de verre mince et de diamètre moindre que le tube scellé, on introduit un volume déterminé de solution benzénique de monométhylamine de façon à employer 4 molécules de cette base pour une molécule d'éther chlorhydrique d'alcool orthovératrique.

On scelle le petit tube et on l'introduit dans le tube plus large que l'on scelle également. On agite de façon à briser le tube intérieur et à assurer le mélange des contenus des deux tubes.

La réaction commence à froid et se manifeste par l'échauffe-

(1) FRITSCH : *Lieb. Ann.* 301-356.

ment du tube. On l'achève en chauffant pendant six heures au bain d'huile à 100-120°.

Le contenu du tube scellé est alors versé dans un matras et traité par l'acide chlorhydrique dilué. On décante le benzène et on agite à deux ou trois reprises avec de l'éther de façon à récupérer l'alcool orthovératrique qui se trouvait à l'état d'impureté dans l'éther chlorhydrique employé.

On déplace ensuite l'amine de son sel chlorhydrique par la lessive de soude et on épuise à l'éther.

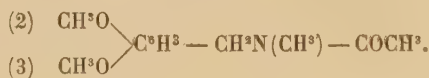
Les liqueurs éthérées séchées sur le sulfate de soude sont évaporées au bain-marie. Le résidu rectifié dans le vide donne environ 15 gr. d'amine distillant à 149° sous 19 mm.

Sa densité à 0° est de 1,0699.

Dosage d'azote. — Subst. : 0,3625; V, 25 c.c. 8; T, 25°. Soit en centièmes : N %, 7,89. Calculé pour $C^{10}H^{15}O^2N$: N %, 7,73.

Cette base fournit un picrate fusible à 170°. Traitée par ICH^3 elle fournit l'iodométhylate de la base tertiaire fusible à 181° et décrit plus loin.

Acétyldiméthoxy-2-3-benzylamine.



Cet amide a été obtenu soit par acétylation directe de la base ci-dessus décrite, soit par méthylation de l'amide de la base primaire correspondante.

1° *Action de l'anhydride acétique sur la N. méthyl-2-3-diméthoxy-benzylamine.* On chauffe quelques heures au bain-marie des quantités équimoléculaires d'anhydride et de base; on obtient ainsi un liquide visqueux qu'on soumet directement à la distillation dans le vide. Les premières portions contiennent l'acide acétique formé dans la réaction, puis le thermomètre s'élève rapidement au-dessus de 200°. La totalité du produit distille vers 205-210 sous 15 mm.

2° *Action de ICH^3 sur le dérivé sodé de la 2-3-diméthoxy-acétamide.* On introduit dans un petit ballon :

Diméthoxy-2-3-benzylacétamide	8 gr.
Xylol	25 c.c.

On dissout à chaud et, dans la solution maintenue à une température juste suffisante pour empêcher la cristallisation de l'amide, on ajoute par petits morceaux 1 gr. de sodium.

La réaction s'amorce aussitôt. Quand au bout de quelques heures elle s'est notablement ralentie, on élève la température jusqu'à l'ébullition.

Le sodium non combiné se rassemble en petits sphérules à la partie inférieure du ballon et par refroidissement la masse se prend en gelée.

Le composé sodé obtenu est assez soluble dans le xylol.

A la solution xylénique débarrassée du sodium en excès, on ajoute 8 c. c. d'iodure de méthyle et on adapte immédiatement au ballon un tube de verre comme réfrigérant à reflux.

L'addition d'iodure de méthyle provoque la formation d'un dépôt blanc jaunâtre d'iodure de sodium.

On chauffe pendant quatre heures au bain-marie bouillant, puis on filtre le liquide encore chaud, de façon à séparer l'iodure de sodium formé et on lave le filtre avec un peu de xylol.

Enfin on chasse le xylol par évaporation dans le vide et chauffe au bain-marie, puis on rectifie sous pression réduite. L'acétyldiméthoxy-2-3-benzylamine distille vers 202-205° sous 13 mm.

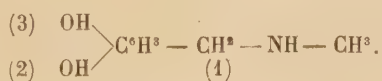
C'est un liquide légèrement ambré, très visqueux, in cristallisable.

Sa densité à 0° est de 1,1506.

Dosage d'azote. — Subst. : 0 gr. 2968 ; V. 17 c. c. ; T. 16° ; H. 758 mm, soit en centièmes : N $\frac{\circ}{\circ}$, 6,62, calculé pour $C^{12}H^{17}O^2N$: N $\frac{\circ}{\circ}$ 6,27.

Chauffé à l'ébullition avec un excès d'anhydride acétique, cet amide reste stable ainsi que son homologue inférieur examiné précédemment ; c'est seulement avec les bases tertiaires que l'anhydride acétique produit la rupture azotée observée par MM. Tiffeneau et Führer.

c) **N. monométhyldioxy-2-3-benzylamine.**



J'ai essayé d'obtenir cette base par déméthylation de son éther diméthylque ci-dessus décrit, en traitant celui-ci par l'acide

iodhydrique comme je l'ai fait pour la déméthylation de la diméthoxy-2-3-benzylamine.

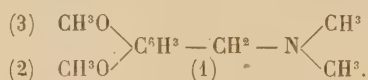
J'ai recueilli la quantité théorique d'iodure de méthyle, mais l'iodhydrate obtenu, qui donne bien avec Fe^2Cl^2 la coloration verte des orthodiphénols, est un produit sirupeux que je n'ai pu faire cristalliser.

Sa transformation en chorhydrate par agitation avec du chlorure d'argent fraîchement préparé m'a donné un produit pâteux que je n'ai pu également obtenir cristallisé.

III. — N. diméthyldioxy-2-3-benzylamine.

La préparation de cette amine s'effectue par un procédé en tous points semblable à celui que j'ai employé dans mon essai d'obtention de la base précédente monométhylée, par déméthylation de l'éther diméthylque correspondant.

a) N. diméthyldiméthoxy-2-3-benzylamine.



On chauffe en tube scellé pendant sept à huit heures 10 gr. de chlorure de l'alcool orthovératrique renfermant 75 % de produit pur, avec une solution benzénique de diméthylamine dans la proportion de deux molécules de cette base pour une molécule de chlorure.

Le produit de la réaction soumis au traitement habituel donne l'amine cherchée, qui, rectifiée dans le vide, distille à 128-129° sous 14 mm.

Sa densité à 0° est de 1,0461.

Dosage d'azote. — Subst. : 0,2383 ; V. 15 c. c. ; T. 17° ; H. 761 mm, soit en centièmes : N % 7,27. Calculé pour $\text{C}^{11}\text{H}^{12}\text{O}^3\text{N}$: N % 7,17.

L'iodométhylate de cette base a été obtenu par action de ICl^3 soit sur cette base, soit sur ses homologues inférieurs. Recristallisé dans l'alcool il fond à 181°.

Action de l'anhydride acétique sur la N. diméthyldiméthoxy-2-3-benzylamine. — Le caractère tertiaire de la benzylamine

ci-dessus m'a conduit à essayer de vérifier sur cette base la réaction de rupture à l'azote observée par MM. Tiffeneau et Führer (*) sous l'action de l'anhydride acétique sur les benzyamines tertiaires.

Dans un petit ballon à distillation fractionnée muni d'un thermomètre et dont le tube d'écoulement est orienté obliquement de bas en haut et muni d'un petit réfrigérant pour permettre le reflux des vapeurs condensées, on introduit 40 gr. d'amine et 6 gr. d'anhydride acétique. On chauffe à feu nu jusqu'à douce ébullition.

Pendant les six premières heures le thermomètre est monté de 142° à 150°, puis pendant les deux heures suivantes jusqu'à 172°, et, à partir de ce moment, il est resté fixe.

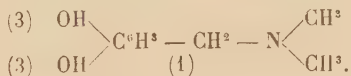
Le contenu du ballon, distillé à la pression ordinaire, donne au début quelques gouttes d'anhydride acétique, puis deux portions, l'une passant entre 165° et 175°, la deuxième entre 270° et 280°.

La première, rectifiée à nouveau, distille vers 168-170° et a pour densité à 15° : 0,9990, ce qui permet de l'identifier à la diméthylacétamide.

Le point d'ébullition de la seconde partie correspond à celui de l'acétate de l'alcool orthovératrique.

Ainsi il y a bien eu, comme dans les cas envisagés par M. Tiffeneau, rupture à l'azote, alors que dans le cas des dérivés primaires et secondaires examinés plus haut cette rupture n'a pas lieu ; ces résultats confirment donc pleinement ceux obtenus par M. Tiffeneau.

b) N. diméthylldioxy-2-3-benzylamine.



On l'obtient en chauffant avec un excès d'acide iodhydrique l'amine préparée ci-dessus.

Lorsqu'il ne distille plus d'iodure de méthyle, on chasse au moyen du vide l'excès d'eau et d'acide.

Il reste un liquide sirupeux incristallisable, constitué par de l'iodhydrate de diméthylldioxybenzylamine.

(*) Bull. Soc. Chim. France [4] 9, 410 ; [4] 15, 162.

On le transforme immédiatement en chlorhydrate par agitation avec du chlorure d'argent récemment préparé. Le filtrat est évaporé à sec dans le vide. Le résidu solide est purifié par plusieurs cristallisations dans l'alcool bouillant.

Le chlorhydrate ainsi obtenu fond à 165°.

Dosage de chlore. — Subst. : 0 gr. 2608 ; AgCl, 0 gr. 2417, soit en centièmes : Cl % 20,07. Calculé pour $C^7H^{10}O^2N$ Cl : Cl % 20,22.

CHAPITRE II

DIOXYBENZYLAMINES-1-3-4 DÉRIVÉES DE LA MÉTHOXY-3-OXY-4-BENZALDÉHYDE (VANILLINE)

Dans cette série des dioxybenzylamines-1-3-4, je n'ai étudié que la base primaire ci-dessous décrite; les autres amines secondaire et tertiaire provenant de la méthylation à l'azote ont été précédemment décrites par M. Tiffeneau ⁽¹⁾. On les prépare par l'action de la méthylamine et de la diméthylamine sur le chlorure de l'alcool véricque.

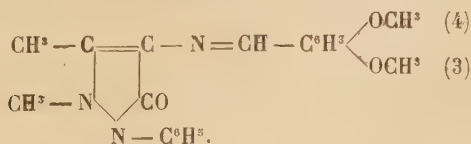
Dioxy-3-4-benzylamine.

a) Aldéhyde véricque.

J'ai préparé cette amine en appliquant à l'aldéhyde véricque la série de réactions décrites dans le précédent chapitre et qui m'ont permis de transformer l'aldéhyde diméthoxy-2-3-benzoïque en dioxy-2-3-benzylamine.

L'aldéhyde véricque qui m'a servi de point de départ fond à 52° et fournit une semi-carbazone fusible à 177°. J'en décris ci-dessous deux dérivés caractéristiques dont l'un, l'oxime, m'a conduit à l'amine cherchée.

Diméthoxy-3-4-benzylidène aminoantipyrine.



L'aldéhyde véricque donne avec la mélubrine une combi-

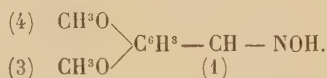
(1) M. TIFFENEAU. *Thèse de doctorat en médecine*, Paris, 1910.

naison analogue à celle donnée par son isomère ortho et qui est obtenue en mélangeant les deux solutions.

I. }	Aldéhyde véricatrique	0 gr. 25
	Alcool à 90°	2 c.c.
II. }	Mélubrine	0 gr. 50
	Eau distillée	2 c.c.

Après vingt-quatre heures de contact, on précipite, par addition de quelques centimètres cubes d'eau, la diméthoxy-3-4-benzylidène aminoantipyrine, fusible, après cristallisation dans le benzène, à 181°.

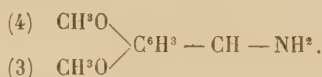
Oxime de l'aldéhyde véricatrique.



Cette oxime a déjà été décrite par Fulda ⁽¹⁾ ainsi que par Juliusberg ⁽²⁾; je l'ai trouvée fusible à 94°.

Je l'ai préparé, comme l'oxime de l'aldéhyde orthovéricatrique, au moyen du chlorhydrate d'hydroxylamine.

b) Diméthoxy-3-4-benzylamine.



Elle s'obtient aisément par réduction de l'oxime de l'aldéhyde véricatrique.

J'ai effectué cette réduction en employant l'amalgame de sodium et en opérant comme il a été indiqué à propos de la diméthoxy-2-3-benzylamine.

C'est une huile incolore qui distille vers 154-158° sous 12 mm. et sans altération à la pression ordinaire vers 275-276°.

Sa densité à 0° est de 1,1430.

Dosage d'azote. — Subst. : 0 gr. 1526 ; vol. de N, 11 c.c., 1 ; T, 15° ; H, 764 — soit en centièmes : N % 8,51. Calculé pour C⁹H¹³ON : N %, 8,38.

Son chlorhydrate, déjà décrit par Juliusberg ⁽²⁾, s'obtient en

(1) FULDA : *Monatshefte f. Ch.*, 23-913.

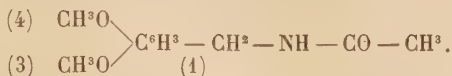
(2) JULIUSBERG : *D. Chem. ges.*, t. 40, p. 119 (1907).

versant quelques centimètres cubes d'éther anhydre saturé de gaz chlorhydrique dans une solution étherée d'amine; il est fusible à 257°.

Dosage de chlore. — Subst. : 0 gr. 3050; AgCl 0 gr. 2121, soit en centièmes : Cl %, 17,19. Calculé pour $C^9H^{13}O^3N.HCl$: Cl %, 17,44.

Le picrate de la même base fond à 169°.

Diméthoxy-3-4-benzylacétamide.

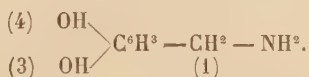


Cet amide est obtenu en chauffant pendant quatre ou cinq heures à ébullition tranquille 10 grammes d'amine avec la quantité théorique d'anhydride acétique.

L'amide rectifié distille sous pression réduite vers 237-241° sous 19 mm.

C'est un corps solide fusible à 90°, après cristallisation dans le benzène.

c) Dioxy-3-4-benzylamine.



La préparation de cette amine s'effectue par simple déméthylation de son dérivé diméthylé décrit ci-dessus.

On opère cette déméthylation en chauffant la diméthoxy-3-4-benzylamine avec une solution concentrée d'acide iodhydrique. On chauffe jusqu'à ce que l'on ait recueilli la quantité théorique d'iodeure de méthyle. On évapore à sec et le résidu est constitué par l'iodhydrate cherché.

L'*iodhydrate* obtenu est purifié par cristallisation dans l'alcool absolu.

Il fond à 205°; il est très soluble dans l'eau et l'alcool et, comme le chlorhydrate ci-dessous, il donne avec le perchlorure de fer la coloration verte caractéristique des orthodiphénols.

Le *chlorhydrate*, préparé par agitation de l'iodhydrate avec du chlorure d'argent fraîchement préparé, est fusible, après recristallisation dans l'alcool absolu, à 172°.

Dosage de chlore. — Subst. : 0 gr. 3576; AgCl 0 gr. 2950, soit en centièmes : Cl %, 20,40. Calculé pour $C^7H^{10}O^2NCl$: Cl %, 20,22.

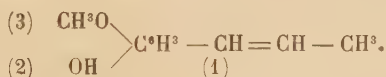
CHAPITRE III.

SUR QUELQUES COMPOSÉS ISOALLYLIQUES (PROPÉNYLIQUE) DÉRIVÉS DES ALDÉHYDES ORTHOVANILLIQUE ET ORTHOVÉRATRIQUE.

Au cours de ce travail, j'ai eu l'occasion d'appliquer à l'orthovanilline et à l'aldéhyde orthovératrique la réaction de Grignard. Je décrirai ici les dérivés que j'ai obtenus.

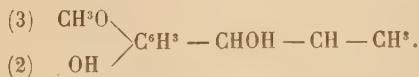
I. — Série orthovanillique.

Orthoisoeugénol (oxy-2-méthoxy-3-isoallylbenzène).



J'ai suivi le mode de préparation indiqué par MM. Béhal et Tiffeneau pour la synthèse de l'isoeugénol à partir de la vanilline.

Le bromure d'éthylmagnésium m'a conduit immédiatement au corps cherché, tandis que dans le cas de l'iodure d'éthylmagnésium, à côté de l'orthoïsocugénol j'ai obtenu l'alcool secondaire correspondant.



1° *Action du bromure d'éthylmagnésium.* — A deux molécules de bromure d'éthylmagnésium, on ajoute peu à peu une molécule d'orthovanilline dissoute dans 30 c.c. d'éther anhydre. On chauffe ensuite environ une heure au bain-marie et l'on décompose par l'eau acidulée glacée. On épuise à l'éther. Les liqueurs éthérées sont agitées avec du bisulfite de soude de façon à enlever l'aldéhyde n'ayant pas réagi, puis lavées, séchées et évaporées.

Le résidu distille à 147-148° sous 15 mm., il cristallise par refroidissement; c'est de l'orthoisoëugénol. Purifié par recristallisation dans le benzène, il fond à 74-75°. Le rendement est de 20 %.

Analyse. — Subst. : 0,2460; H²O, 0,4517; CO², 0,5796, soit en centièmes : C % 73,18; H %, 7,80. Calculé pour C¹⁰H¹²O² : C % 73,17; H % 7,31.

Pauly ⁽¹⁾ a obtenu l'orthoisoëugénol par l'action de l'iodure d'éthylmagnésium sur l'orthovanilline et indique pour point d'ébullition 137-140° sous 12 mm., et pour point de fusion 81°.

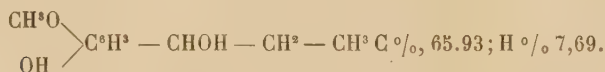
2° *Action de l'iodure d'éthylmagnésium.* — J'ai employé trois molécules d'éthylmagnésium pour une molécule d'orthovanilline.

L'opération est conduite comme la précédente, mais les liqueurs étherées lavées au bisulfite de soude et à l'eau sont traitées plusieurs fois par la soude diluée. L'eau alcaline est saturée par un courant de CO² et épuisée à l'éther.

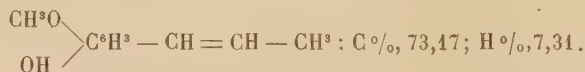
Le résidu de cet éther distillé sous 15-16 mm. donne de 160 à 170° un produit qui cristallise partiellement. La partie liquide séparée par essorage et analysée indique un mélange de 91 % d'alcool secondaire et de 9 % d'orthoisoëugénol.

Analyse. — Subst. : 0,2407; H²O, 0,4729; CO², 0,5875; soit en centièmes : C %, 66,56; H %, 7,98.

Calculé pour



Calculé pour

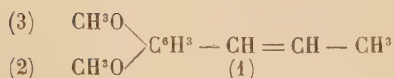


Le produit solide recristallisé dans l'éther de pétrole présente les constantes de l'orthoisoëugénol.

(1) H. PAULY : *Lieb. An.*, 383 (230-288).

II. — Série orthovératrique.

Méthylorthoisoegénol.



Action du bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde orthovératrique. — L'action du bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde orthovératrique fournit l'alcool secondaire correspondant à l'orthométhylisoegénol.

On obtient cet alcool en employant une molécule de bromure d'éthylmagnésium pour une molécule d'aldéhyde orthovératrique et en opérant suivant le procédé décrit pour l'aldéhyde orthovanillique.

C'est un liquide épais, distillant à 156-157° sous 14 mm.

Sa densité à 0° est de 1,1212.

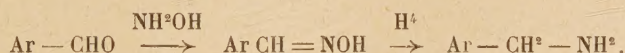
Cet alcool, distillé à la pression ordinaire dans un petit ballon à long col, perd de l'eau et donne de l'orthométhylisoegénol, qui, rectifié, passe entre 248 et 250°. C'est un liquide très mobile fixant nettement le brome, de densité 1,0612 à 0°.

CONCLUSIONS

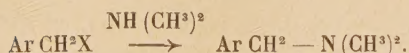
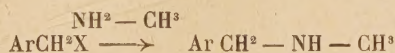
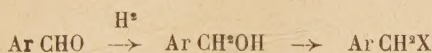
Les dioxybenzylamines primaires, secondaires et tertiaires peuvent être obtenues régulièrement à partir des aldéhydes phénols correspondants. Ceux-ci sont d'abord méthylés (ou alcoylés), puis transformés en amines que l'on soumet finalement à la déméthylation par les méthodes ordinaires.

La transformation des aldéhydes en amines s'effectue différemment suivant que l'on veut préparer les benzylamines primaires ou leurs dérivés secondaires et tertiaires.

Les benzylamines primaires s'obtiennent plus aisément en réduisant les oximes correspondants par l'amalgame de sodium.



Les benzylamines secondaires et tertiaires doivent être préparées par action des amines primaires et secondaires sur les éthers chlorhydriques ou bromhydriques des alcools provenant de la réduction des aldéhydes :



Les bases ainsi préparées conduisent facilement aux dioxybenzylamines-1-2-3 et 1-3-4.

Les dioxybenzylamines-1-2-3 sont sans action sur la pression artérielle tandis que les dioxybenzylamines-1-3-4 possèdent des

propriétés vasoconstrictives analogues à celles de l'adrénaline quoique d'intensité beaucoup moindre.

Les substances nouvelles que j'ai préparées et décrites dans ce travail sont les suivantes.

Série 1-2-3. — Diméthoxy-2-3-benzylamine et ses dérivés.

Dioxy-2-3-benzylamine et ses sels.

Alcool diméthoxy-2-3-benzylique (orthovératrique) et ses dérivés.

Diméthoxy-2-3 N. méthylbenzylamine et ses dérivés.

Dioxy-2-3 N. méthylbenzylamine.

Diméthoxy-2-3 N. diméthylbenzylamine et ses dérivés.

Dioxy-2-3 N. diméthylbenzylamine et ses sels.

Orthoisocugénol et orthovératrol.

Série 1-3-4. — Diméthoxy-3-4-benzylamine et ses dérivés.

Dioxy-3-4-benzylamine et ses sels.

Vu et bon à imprimer :

Le Président de la thèse,

BÉHAL.

Vu :

Le Directeur de l'École,

H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. POINCARÉ.

